

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461858

研究課題名(和文) 負荷心筋スペクトにおける心筋摂取率の有用性に関する研究

研究課題名(英文) research on usefulness of myocardial uptake index on stress myocardial perfusion SPECT

研究代表者

富口 静二 (Tomiguchi, Seiji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授

研究者番号：20172182

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、CZT検出器型SPECT装置によるアデノシン負荷TI-201心筋血流SPECT検査における負荷時TI-201心筋摂取率(MUI)の臨床的有用性を明らかにすることである。MUIは、左室輪郭抽出による左室心筋放射能濃度を投与量で除し算出した。次に、TI-201心筋SPECTの負荷時像で心筋血流異常を認めない151例を対象にMUIと冠動脈病変との関連を検討した。冠動脈疾患群32例の平均MUI値は、正常群8例の値より有意な低値で、冠動脈病変低リスク群11例では正常群とは有意な差は認めなかった。MUI値を視覚評価に加えることで、冠動脈病変診断能の向上が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The Aim of this study is to clarify the clinical usefulness of TI-201 myocardial uptake index(MUI) in adenosine stress TI-201 Myocardial perfusion SPECT imaging using a CZT camera. MUI was calculated by dividing radioactivity of whole left ventricular myocardium extracted from myocardial contour by injection dose. Relationship between MUI and coronary arterial stenosis was evaluated in 51 patients without visual perfusion abnormality on stress image. The mean MUI value in 32 patients with coronary arterial stenosis was significantly lower than that in 8 patients without coronary arterial stenosis (normal subjects) and that in 11 patients with low risk of coronary arterial stenosis was not significantly different from normal subjects. In conclusion, adding MUI measurements to visual assessment is suggested to be useful for the diagnosis of coronary arterial disease.

研究分野：放射線医学

キーワード：心筋摂取率 心筋血流 SPECT TI-201 虚血性心疾患

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 負荷心筋 SPECT 検査においては、多枝病変や冠動脈病変が軽度の場合には、従来行われている視覚評価による診断では過小評価となる 1)。

(2) 負荷心筋血流 PET 検査(PET-MPI)による冠循環予備能(CFR)は、冠動脈疾患(CAD)患者の独立した予後指標である。負荷心筋血流 SPECT(SPECT-MPI)でもダイナミック SPECT 検査で検討されつつある 2)。しかし、心筋血流製剤の 2 回投与による患者被曝線量(被曝量)の増加 3)や処理が煩雑といった問題がある。そこで、負荷時のみの検査で簡便に CFR を反映する指標の臨床的有用性は高いと考えられる。

(3) 現在、心臓核医学検査による被曝量の医療被曝に占める割合が高いことが問題となり、Tc-99m 製剤による負荷時のみの SPECT-MPI が施行されつつある 1)。アデノシン負荷により冠動脈の最大拡張が得られるので、この時の心筋血流製剤の左室心筋カウントを投与量で除した心筋摂取率は CFR を反映すると考えられる。また、使用する心筋血流製剤としては初回循環時の摂取率が Tc-99m 製剤より高い Tl-201 製剤の方が有利である。

(4) 収集感度の優れた CZT 検出器型心臓専用 SPECT 装置(CZT 型カメラ)が臨床に導入され、Tl-201 心筋血流 SPECT でも従来投与量の半量でも SPECT 撮像が可能となり、Tl-201 でも被曝低減が可能となった。

### 2. 研究の目的

Tl-201 SPECT-MPI で負荷時検査のみでも簡便に CFR を反映する心筋摂取率は、多枝病変による虚血の過小評価を改善し、予後推定にも有用な指標と考えられる。本研究では、左心室の左室心筋摂取率の算出プログラムを開発し、正確な左室心筋摂取率の算出に関して減弱補正、散乱線補正および空間分解能(コリメータ開口径補正)などの各種補正法の心筋摂取率への影響も含めファントム実験で検証する。また、臨床的有用性に関しては、心筋摂取率の冠動脈病変診断能を視覚的診断で異常を認めない例を対象に評価し、心筋摂取率異常例に関する予後も評価し、従来の SPECT-MPI の診断に心筋摂取率を加える臨床的意義を明らかにすることである。また、Tl-201 の投与量減量の妥当性についても CZT 型カメラで検証する。

### 3. 研究の方法

(1) Tl-201 心筋摂取率算出のための正確な左室心筋放射能濃度(心筋摂取量)の算出法、5 種類の異なる心筋容積を有する胸部心筋ファントム(京都科学社製)を用い検証した。SPECT および CT 撮像には従来の SPECT/CT 装置(Discovery NM/CT 670:GE)と CZT 型カメラ(Discovery NM530c:GE)を用い、減弱補正のための CT 像は SPECT/CT 装置で撮像した。左室輪郭抽出は閾値をマニュアルで設定し、減弱補正、散乱線補正、空

間分解能補正および部分容積効果の左室心筋摂取量算出へに影響を考慮し、最適な方法を確立した。なお、部分容積効果補正係数は JS-10 ロッドファントム(京都科学社製)より求めた。

(2) CZT 型カメラを用いた Tl-201 低投与量による SPECT 像の画質を評価し臨床使用の妥当性を検討した。基礎的検討には Anthropomorphic cardiac phantom( Data Spectrum 社製)を用い、画像均一性と欠損部コントラストを指標とし検討した。画像均一性は、心筋短軸像に円形 ROI を複数設定し、変動係数(CV)で評価し、欠損コントラストは CR 値=(正常部の最大カウント-欠損部の最小カウント)/(正常部の最大カウント+欠損部の最小カウント)で評価した。

(3) CZT 型カメラを用い、低投与量(37MBq-55.5MBq)で施行されたアデノシン負荷 Tl-201 SPECT 検査負荷時像への下室 CT 減弱補正および DEW 法による散乱線補正の画質への影響を負荷時像で血流異常のなかった 26 例を対象に検討した。CT の撮像は Discovery NM/CT 670 で撮像した。画像の均一性はファントム実験と同様に CV 値を用い、S/N は 7 分収集を基準に NMSE で評価した。ここでは、収集時間が短い程低投与量になると仮定した。

(4) CZT 型カメラを用い Tl-201 低投与量で施行されたアデノシン負荷心筋血流 SPECT 検査の負荷時像で視覚的に心筋血流異常を認めない 51 例を対象に、心筋摂取率(Myocardial uptake index : MUI)の冠動脈病変診断能および予後との関係性を評価した。対象の内訳は、冠動脈病変および虚血性心疾患のリスクを認めない正常群 8 例、冠動脈病変を認める冠動脈病変群 32 例、および冠動脈病変のリスクの低い冠動脈低リスク群 11 例で、正常群とその他 2 群の心筋摂取率を比較検討した。また、予後については、心事故や再灌流療法の有無で評価した。なお、減弱補正のための CT は Discovery NM/CT670 で撮像した。なお、臨床での心筋摂取率の算出において、部分容積効果の影響を考慮して Cross Calibration Factor(CCF)の算出には心筋ファントムで求めた値を使用し、左室心筋全体の心筋カウントより心筋摂取量を求め、投与量で除して求めた。

### 4. 研究成果

(1) 心筋摂取量の正確な算出には、Discovery NM/CT 670 においては、CT 減弱補正、散乱線補正および空間分解能補正に加え、部分容積効果補正を加えることで、半量投与でも心筋摂取量を相対誤差 10%程度で推定することが可能なことが示唆された。しかし、CZT 型カメラにおいては、減弱補正に関して均一性向上に寄与するが、散乱線補正を加えることでコントラストが改善する傾向であった。

(2) CZT 型カメラにおける Tl-201 低投与量による撮像の妥当性に関してはファントム

実験および臨床例について検討した。ファントム実験では、全投与量(111MBq)に対し半量投与においても画像の均一性(変動係数:CV)および欠損コントラスト(CR)は従来の投与量と差がないことが明らかとなった(表1)。

表1. 平均 CV 値および CR 値の全量投与(full-dose)と半量投与(half-dose)の比較

平均 CV 値		平均 CR 値	
全量	半量	全量	半量
0.093	0.101	0.74	0.76
p=0.56		p=0.44	

(3) 視覚的に異常を認めない26例のTl-201低投与例負荷時像では、減弱補正が均一性(CV 値)を向上させる(図1)。一方、散乱線補正は短時間収集(低投与量)では、NMSE 値のばらつきが大きくなる傾向であった(図2)。

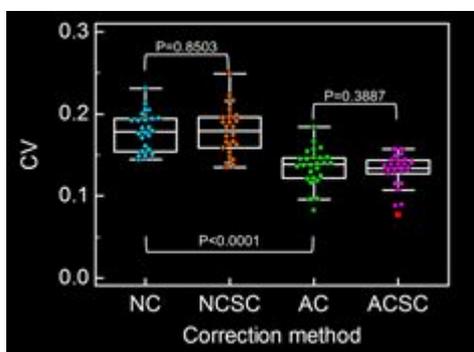


図1. 各種補正による画像均一性の比較  
NC: 補正なし像, NCSC: 散乱線補正のみ像, AC: 減弱補正像, ACSC: 減弱・散乱線補正像

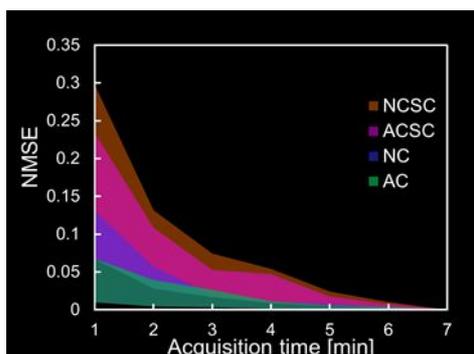


図2. 各種補正法によるS/NのNMSEによる比較  
NC: 補正なし像, NCSC: 散乱線補正のみ像, AC: 減弱補正像, ACSC: 減弱・散乱線補正像

視覚的には、散乱線補正を加えることで画質改善を認めるが、定量評価においては、S/Nの劣化に影響することが懸念される。心筋摂取量の算出にはCZT検出器では散乱線のメインエネルギーウィンドウへの混入は通常のNaI検出器に比べ少ないので、CT減弱補正のみを施行することが望ましいと考えられた。要因としては、CZT検出器では、エネルギースペクトラムの低エネルギー部分に真のク

アントを含む肩が形成され、従来のDEW法では同部も含め減算されるためS/N劣化が起こると考えられる4)。従って、適切な散乱線補正法を今後開発する必要がある。

(4) 心筋摂取率の臨床的有用性に関する検討では、正常群8例における正常心筋摂取率は減弱補正なしでは、 $5.1 \pm 0.3\%$ 、減弱補正ありでは $9.2 \pm 0.7\%$ であった。減弱補正を加えることで、実際の負荷時の摂取率に近い値になる傾向が示唆され、減弱補正の定量における有効性が明らかとなった。冠動脈疾患群(疾患群)および冠動脈病変低リスク群(低リスク群)と比較した結果は表2である。

	NC (%)	AC (%)	P 値
正常群	$5.1 \pm 0.3$	$9.2 \pm 0.7$	< 0.05
疾患群	$3.1 \pm 0.7$	$6.6 \pm 1.0$	< 0.05
低リスク群	$4.5 \pm 1.0$	$9.1 \pm 1.3$	< 0.05

NC: 減弱補正なし、AC: 減弱補正あり

冠動脈疾患群では、正常群に比べ有意な低値を示し、低リスク群では有意差を認めなかった。以上より、負荷時像で視覚的に異常を認めない症例において、心筋摂取率を加えることで冠動脈病変診断能が向上する可能性があらかとなった。正常群の平均値より1標準偏差以下を異常とすると、心筋摂取率の冠動脈診断における感度は94%、正常化率は82%と高い診断能であった。

冠動脈疾患群32例においては、心筋摂取率は冠動脈病変が重症な程、低下する傾向であった。しかし、軽度例2例において低い値を示した。両者ともに糖尿病罹患例で、その原因には末梢循環障害が疑われた。

冠動脈疾患群32例中、心臓死など主要な心事故は認めなかったが、心筋摂取率が低下した4例において再還流療法が施行された。3例はPCIで1例はCABGが施行された。検査からの期間は2例で1ヶ月後に施行されており、多枝病変による過小評価例と考えられた。他2例は、11ヶ月後および2年8ヶ月後に施行されており、冠動脈病変の進行がその要因と考えられた。

以上より、心筋摂取率を視覚評価に加えることで、冠動脈病変の診断能が向上することが明らかになった。また、心筋摂取率が低い例では、再還流療法の適応となる例も認めることより予後評価の指標としても有用な可能性が示唆された。

#### 引用文献

- 1) Bourque JM, Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: An update. J Am Coll Cardiol. 2011; 4: 1306-1319.
- 2) Einstein AJ. Effect of radiation exposure from cardiac imaging: how good are the data? J Am Coll Cardiol.

2012; 59: 553-565.

- 3) Petretta M, Soricelli A, et al. Assessment of coronary flow reserve using single photon emission computed tomography with technetium 99m-labeled tracers. J Nucl Cardiol. 2008; 15: 456-465.
- 4) Pourmoghaddas A, Vanderwerf K, et al. Scatter correction improves concordance in SPECT MPI with a dedicated cardiac SPECT solid-state camera. J Nucl Cardiol. 2015; 22: 334-343.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Shiraishi S, Sakamoto F, Tsuda N, Yoshida M, Tomiguchi S, Utsunomiya D, Ogawa H, Yamashita Y. Prediction of left main or 3-vessel disease using myocardial perfusion reserve on dynamic thallium-201 single-photon emission computed tomography with a semiconductor gamma camera. Cir J 査読あり、2015; 79: 623-631.

富口静二. 循環器病の核医学. レジデント、査読なし、2015; 8: 31-40.

Nakamura Y., Tomiguchi S. Usefulness of the Chang attenuation correction method with use of a CT-based  $\mu$  map by FBP reconstruction in TI-201 SPECT-MPI. Ann Nucl Med 査読あり、2015; 9: 467-473.

[学会発表](計 10 件)

大串岳、木本涼太、田中政行、長廣和也、

富口静二. 心臓用半導体 SPECT 装置における幾何学的配置が再構成画像に与える影響. 第 79 回日本心臓放射線研究会 2014.7.5-7.6 広島国際会議場

M. Tanaka, R. Kimoto, K. Nagahiro, G. Ogushi, S. Shiraishi, S. Tomiguchi. Differences in extraction accuracy using different automated myocardium extraction algorithm. 27<sup>th</sup> Annual EANM Congress. 2014.2014.10.18-10.22. Gothenburg, Sweden

R. Kimoto, K. Nagahiro, M. Tanaka, G. Ogushi, S. Tomiguchi, N. Katsuda, S. Shiraishi, Y. Yamashita. Evaluation of optimal acquisition time and image quality for half-dose TI-201 SPECT-MPI using cardiac dedicated ultrafast SPECT camera. 27<sup>th</sup> Annual EANM Congress. 2014.2014.10.18-10.22.

K. Nagahiro, R. Kimoto, M. Tanaka, G. Ogushi, S. Tomiguchi, N. Katsuda, S.

Shiraishi, Y. Yamashita. Usefulness of Novel PVE correction method for quantitative assessment of myocardial SPECT. 27<sup>th</sup> Annual EANM Congress. 2014.2014.10.18-10.22.

松田凌、富口静二 他. 半導体型 SPECT 装置を用いた TI-201 負荷心筋血流 SPECT 検査における心筋摂取率 第 82 回日本心臓血管放射線研究会 2016.1.30 東京

大串岳、富口静二 他. 半導体型 SPECT 装置を用いた心筋血流定量解析のための TAC 至適収集時間間隔の検討 第 35 回日本核医学技術学会総会学術大会 2015.11.5-2015.11.7 東京

工藤翔吾、富口静二 他. 半導体型 SPECT 装置を用いた TI-201 心筋血流 SPECT 検査における CT 減弱補正の有用性に関する検討 第 35 回日本核医学技術学会総会学術大会 2015.11.5-2015.11.7 東京

G. Ogushi, S. Tomiguchi, et al. Appropriate time interval of dynamic 201 TI SPECT-MPI data acquisition for quantitative myocardial blood flow analysis on cardiac dedicated ultrafast SPECT camera. 28<sup>th</sup> Annual EANM Congress 2015 2015.10.10-10.14 Hamburg, Germany

S. Kudo, R. Matsuda, S. Tomiguchi. Influence of CT attenuation correction on image quality of reconstructed SPECT image on stress Thallium-201 SPECT-MPI using CZT detector SPECT device. 29<sup>th</sup> Annual EANM Congress 2016 2016.10.15-10.19 Balcerona, Spain

R. Matsuda, S. Tomiguchi, S. Shiraishi, Y. Yamashita. Clinical usefulness of TI-201 myocardial uptake at stress with TI-201 SPECT-MPI on a Cadmium Zinc Telluride(CZT) camera. 29<sup>th</sup> Annual EANM Congress 2016 2016.10.15-10.19 Balcerona, Spain

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

富口 静二 (TOMIGUCHI, Seiji)  
熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授  
研究者番号：20172182

##### (2) 連携研究者

伊藤 茂樹 (ITO, Shigeki)  
熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授  
研究者番号：80402395

##### (3) 連携研究

白石 慎哉 (SHIRAIISHI, Shinya)  
熊本大学・大学院生命科学研究部・助教  
研究者番号：50433008

##### (4) 連携研究者

河野 宏明 (KAWANO, Hiroaki)  
熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授  
研究者番号：10305013